

**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 211/58, A61K 31/445</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/17646</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. April 1998 (30.04.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05683</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 15. Oktober 1997 (15.10.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 43 331.2      21. Oktober 1996 (21.10.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. KARI. THOMAE GMBH [DE/DE]; Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PIEPER, Helmut [DE/DE]; Kapellenweg 5, D-88400 Biberach (DE). LINZ, Günter [DE/DE]; Eschenweg 6, D-88441 Mittlbiberach (DE). AUSTEL, Volkhart [DE/DE]; Kapellenweg 7, D-88400 Biberach (DE). HIMMELSBACH, Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, D-88441 Mittlbiberach (DE). GUTH, Brian [US/DE]; Am Schlegelberg 24, D-88447 Warthausen (DE). WEISENBERGER, Johannes [DE/DE]; Haydnweg 5, D-88400 Biberach (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>	
<p>(54) Title: 1-(4-PIPERDINYL)-PIPERIDINYLENE AS AGGREGATION INHIBITOR</p> <p>(54) Bezeichnung: 1-(4-PIPERIDINYL)-PIPERIDINYLENE, ALS AGGREGATIONSHEMMER</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <math display="block">R_a - \text{N} \text{---} \text{C}_4\text{H}_8 \text{---} \text{N} \text{---} \text{C}_4\text{H}_8 \text{---} \text{NR}_b - A - B - D \quad (I)</math> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to 1-(4-piperidinyl)-piperidinylene of the general formula (I), wherein R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, A, B and D have the meaning given in claim 1, their stereoisomers, including their mixtures and their salts, specially their salts containing physiologically acceptable acids or bases possessing valuable pharmacological properties, preferably aggregation inhibiting effects. Also disclosed are medicaments containing said compounds and their use as well as the method for their production.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft 1-(4-Piperidinyl)-piperidinylene der allgemeinen Formel (I), in der R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, A, B und D wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze, insbesondere deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.</p>		

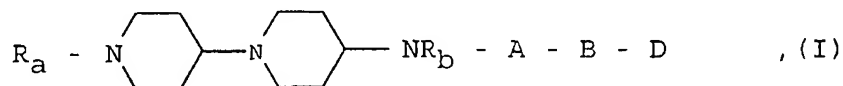
### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

## 1-(4-PIPERIDINYL)-PIPERIDINYLENE, ALS AGGREGATIONSHEMMER

Die vorliegende Erfindung betrifft 1-(4-PiperidinyI)-piperidinylene der allgemeinen Formel



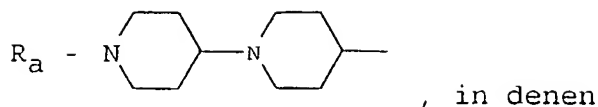
deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze, insbesondere deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

$R_a$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe, in denen der Alkylteil jeweils durch eine Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl-, Ethenyl-, Ethinylgruppe oder auch mit Ausnahme des Kohlenstoffatoms, das mit dem Ringstickstoffatom der benachbarten PiperidinyIgruppe verknüpft ist, durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder einen in-vivo abspaltbaren Rest,

$R_b$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Aryl-, Aryl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Pyridyl- oder Pyridyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe, eine D-CO-CH<sub>2</sub>-Gruppe oder eine Gruppe der Formel

- 2 -



$R_a$  wie vorstehend und D wie nachstehend definiert sind,

A eine -CO-cyclohexylen-, -CH<sub>2</sub>-cyclohexylen-, -CO-phenylen-, -CH<sub>2</sub>-phenylen-, -CONR<sub>1</sub>-cyclohexylen-, -CONR<sub>1</sub>-phenylen-, -CO-(1-piperidinylen)- oder -CH<sub>2</sub>-(1-piperidinylen)-Gruppe, in denen

$R_1$  ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt sowie jeweils der -CH<sub>2</sub>- und -CO-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der NR<sub>B</sub>-Gruppe verknüpft ist,

B eine -CO-, -CHR<sub>2</sub>-CO-, -CHR<sub>2</sub>-CHR<sub>2</sub>-CO-, -O-CHR<sub>2</sub>-CO-, -NR<sub>3</sub>-CHR<sub>2</sub>-CO- oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe, in denen

$R_2$  ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2-6</sub>-Alkinyl-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Pyridylgruppe und

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkanoyl-, Aryl-C<sub>1-6</sub>-Alkanoyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxygruppe darstellen sowie der -O-CHR<sub>2</sub>-, -NR<sub>3</sub>-CHR<sub>2</sub>- und -OCH<sub>2</sub>-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der Maßgabe mit dem Rest A verknüpft ist, daß die Verknüpfung nicht über ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes B mit einem Stickstoffatom des Restes A erfolgt,

und D eine Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, eine Phenylalkoxygruppe, in der der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätz-



- 3 -

lich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der im Cycloalkylteil eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenyl-oxygruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Alkenyloxy-, Phenylalkenyloxy-, Alkinyl-oxy- oder Phenylalkinyloxygruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkoxygruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Bicycloalkoxygruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranyloxygruppe oder eine  $R_6$ -CO-O- $(R_4CR_5)$ -O-Gruppe, in der

$R_4$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

$R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe und

$R_6$  eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-,  $C_{1-5}$ -Alkoxy-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder  $C_{5-7}$ -Cycloalkoxygruppe darstellen,

und D eine Amino-,  $C_{1-6}$ -Alkylamino-, Di- $(C_{1-6}$ -alkyl)amino-, Benzylamino- oder N- $(C_{1-6}$ -Alkyl)-benzylaminogruppe oder eine  $\alpha$ -Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren Ester.

Unter dem bei der Definition des vorstehenden Restes  $R_D$  erwähnten Ausdruck "eine Arylgruppe" ist jeweils eine Phenyl- oder Naphthylgruppe zu verstehen, welche jeweils durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-,  $C_{1-3}$ -Alkanoylamino-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl- oder D-CO-CH<sub>2</sub>-O-Gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer der Substituenten auch eine Nitrogruppe darstellen kann,

unter den Estern einer natürlichen  $\alpha$ -Aminosäure deren  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{2-6}$ -Alkenyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, tert. Butyl-, Allyl-, Phenyl- oder Benzylester und

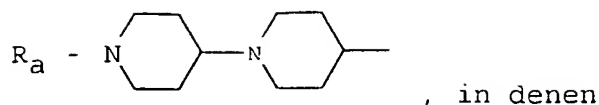
unter einem in vivo abspaltbaren Rest eine Alkanoylgruppe mit insgesamt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Allyloxy-carbonyl-,  $C_{1-9}$ -Alkoxycarbonyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy-carbonylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl-, Hexanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe zu verstehen.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R_A$  ein Wasserstoffatom oder eine Benzyl-, Benzyloxycarbonyl- oder  $C_{1-9}$ -Alkoxycarbonylgruppe,

$R_D$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-methyl-, Phenyl-, Benzyl- oder Pyridyl-methylgruppe, eine D-CO-CH<sub>2</sub>-Gruppe oder eine Gruppe der Formel

- 5 -



$R_a$  wie vorstehend und D wie nachstehend definiert sind,

A eine -CO-cyclohexylen-, -CH<sub>2</sub>-cyclohexylen-, -CO-phenylen-, -CH<sub>2</sub>-phenylen-, -CONR<sub>1</sub>-cyclohexylen-, -CONR<sub>1</sub>-phenylen-, -CO-(1-piperidinylen)- oder -CH<sub>2</sub>-(1-piperidinylen)-Gruppe, in denen

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt sowie jeweils der -CH<sub>2</sub>- und -CO-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der NR<sub>b</sub>-Gruppe verknüpft ist,

B eine -CO-, -CH<sub>2</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-, -O-CH<sub>2</sub>-CO-, -NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CO- oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe, wobei

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkanoyl-, Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkanoyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonylgruppe darstellen sowie der -O-CH<sub>2</sub>- und -NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der Maßgabe mit dem Rest A verknüpft ist, daß die Verknüpfung nicht über ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes B mit einem Stickstoffatom des Restes A erfolgt,

und D eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppe, die in 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkoxygruppe, welche durch eine weitere Methylgruppe substituiert sein kann, eine Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxygruppe oder eine R<sub>6</sub>-CO-O-(R<sub>4</sub>CR<sub>5</sub>)-O-Gruppe, in der

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe und

- 6 -

$R_6$  eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-,  $C_{1-5}$ -Alkoxy-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder  $C_{5-7}$ -Cycloalkoxygruppe darstellen,

oder D eine  $C_{1-6}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-6}$ -alkyl)amino-, Benzylamino- oder N-( $C_{1-6}$ -Alkyl)-benzylaminogruppe oder eine  $\alpha$ -Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren  $C_{1-6}$ -Alkyl- und Benzylester bedeuten,

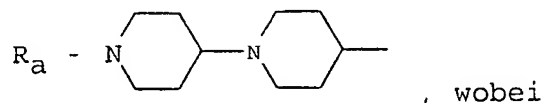
wobei die bei der Definition des vorstehend erwähnten Restes  $R_b$  erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methoxy- oder D-CO-CH<sub>2</sub>-O-Gruppe substituiert sein können,

deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R_a$  ein Wasserstoffatom oder eine Benzyl-, Benzyloxycarbonyl- oder  $C_{1-9}$ -Alkoxycarbonylgruppe,

$R_b$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexylmethyl-, Phenyl- oder Pyridylmethylgruppe, eine gegebenenfalls im Phenylkern durch ein Fluor- oder Chloratom oder durch eine Methoxy- oder D-CO-CH<sub>2</sub>-O-Gruppe substituierte Benzylgruppe, eine D-CO-CH<sub>2</sub>-Gruppe oder eine Gruppe der Formel



$R_a$  wie vorstehend und D wie nachstehend definiert sind,

A eine -CO-phenylen-, -CH<sub>2</sub>-phenylen-, -CONH-cyclohexylen-, -CO-(1-piperidinylen)- oder -CONH-(1-piperidinylen)-Gruppe,

- 7 -

wobei jeweils der  $-CH_2-$  und  $-CO-$ -Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der  $-NR_b$ -Gruppe verknüpft ist,

B eine  $-CO-$ ,  $-CH_2CO-$ ,  $-CH_2CH_2CO-$ ,  $-OCH_2CO-$ ,  $-NR_3CH_2CO-$  oder  $-OCH_2CH_2$ -Gruppe, wobei

$R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkanoylgruppe darstellt sowie der  $-OCH_2-$  und  $-NR_3CH_2-$ -Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der Maßgabe mit dem Rest A verknüpft ist, daß die Verknüpfung nicht über ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes B mit einem Stickstoffatom des Restes A erfolgt,

und D eine Hydroxygruppe, eine  $C_{1-6}$ -Alkoxygruppe, die in 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, eine Menthyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy- oder  $C_{5-7}$ -Cycloalkoxygruppe oder eine  $R_6COO(R_4CR_5)O$ -Gruppe, in der

$R_4$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{5-7}$ -Cycloalkylgruppe,

$R_5$  ein Wasserstoffatom und

$R_6$  eine  $C_{1-5}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe darstellen,

oder D eine  $C_{1-6}$ -Alkylamino- oder Benzylaminogruppe oder eine  $\alpha$ -Aminogruppe einer natürlichen  $\alpha$ -Aminosäure und deren  $C_{1-6}$ -Alkyl- und Benzylester bedeuten,

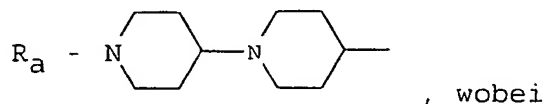
deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R_a$  ein Wasserstoffatom oder eine Benzyl-, Benzyloxycarbonyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe,

- 8 -

$R_b$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexylmethyl-, Phenyl- oder Pyridylmethylgruppe, eine gegebenenfalls im Phenylkern in 4-Stellung durch ein Fluor- oder Chloratom oder durch eine Methoxy- oder D-CO-CH<sub>2</sub>-O-Gruppe substituierte Benzylgruppe, eine D-CO-CH<sub>2</sub>-Gruppe oder eine Gruppe der Formel



$R_a$  wie vorstehend und D wie nachstehend definiert sind,

A eine -CO-phenylen-, -CH<sub>2</sub>-phenylen-, -CONH-cyclohexylen-, -CO-(1-piperidinylen)- oder -CONH-(1-piperidinylen)-Gruppe, wobei jeweils der -CH<sub>2</sub>- und -CO-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der  $NR_b$ -Gruppe verknüpft ist,

B eine -CO-, -CH<sub>2</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-, -O-CH<sub>2</sub>-CO-, -NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CO- oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe, wobei

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkanoylgruppe darstellt sowie der -O-CH<sub>2</sub>- und -NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der Maßgabe mit dem Rest A verknüpft ist, daß die Verknüpfung nicht über ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes B mit einem Stickstoffatom des Restes A erfolgt,

und D eine Hydroxygruppe, eine  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, eine Menthyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy- oder  $C_{5-6}$ -Cycloalkoxygruppe oder eine  $R_6$ -CO-O-( $R_4CR_5$ )-O-Gruppe, in der

$R_4$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{5-7}$ -Cycloalkylgruppe,

$R_5$  ein Wasserstoffatom und

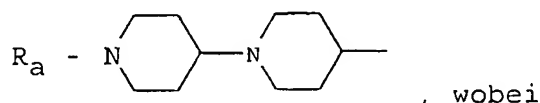
$R_6$  eine  $C_{1-5}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe darstellen,

oder D eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminogruppe oder eine durch eine Carboxymethyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylmethylgruppe substituierte Aminogruppe bedeuten,

insbesondere diejenigen Verbindungen, in denen

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom, eine Benzyloxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe,

R<sub>b</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexylmethyl-, Phenyl- oder Pyridylmethylgruppe, eine gegebenenfalls im Phenylkern in 4-Stellung durch ein Fluor- oder Chloratom oder durch eine Methoxy- oder D-CO-CH<sub>2</sub>-O-Gruppe substituierte Benzylgruppe, eine D-CO-CH<sub>2</sub>-Gruppe oder eine Gruppe der Formel



R<sub>a</sub> wie vorstehend und D wie nachstehend definiert sind,

A eine -CO-phenylen-, -CH<sub>2</sub>-phenylen-, -CONH-cyclohexylen-, -CO-(1-piperidinylen)- oder -CONH-(1-piperidinylen)-Gruppe, wobei jeweils der -CH<sub>2</sub>- und -CO-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der NR<sub>b</sub>-Gruppe verknüpft ist,

B eine -CO-, -CH<sub>2</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-, -O-CH<sub>2</sub>-CO-, -NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CO- oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe, wobei

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkanoylgruppe darstellt sowie der -O-CH<sub>2</sub>- und -NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der Maßgabe mit dem Rest A verknüpft ist, daß die Verknüpfung nicht über ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes B mit einem Stickstoffatom des Restes A erfolgt,

- 10 -

und D eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, eine Menthyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkoxygruppe oder eine R<sub>6</sub>-CO-O-(R<sub>4</sub>CR<sub>5</sub>)-O-Gruppe, in der

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom und

R<sub>6</sub> eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe darstellen,

bedeuten,

deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

Als besonders wertvolle Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

(a) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

(b) 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

(c) 4-[N-Isobutyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

(d) 4-[N-(4-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

(e) 4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

(f) 4-[N-(4-Fluorbenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,



- 11 -

(g) 4-[N-Cyclohexyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

(h) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäure,

(i) 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäure und

(j) 4-[N-(3-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

deren C<sub>1-5</sub>-Alkyl- und C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylester sowie deren Stereoisomere und deren Salze,

insbesondere jedoch die Verbindungen

4-[N-(4-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure und

4-[N-(3-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

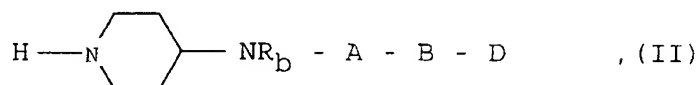
deren C<sub>1-5</sub>-Alkyl- und C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylester sowie deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man beispielsweise die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

a. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>a</sub> mit Ausnahme des Wasserstoffatoms und einer Gruppe, die ein reaktives Wasserstoffatom einer Aminogruppe enthält, die für R<sub>a</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist:

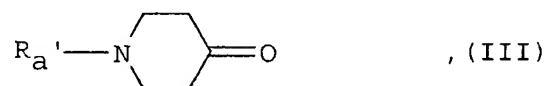
- 12 -

Reduktive Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, D und  $\text{R}_b$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Piperidinon der allgemeinen Formel



in der

$\text{R}_a'$  mit Ausnahme des Wasserstoffatoms und einer Gruppe, die ein reaktives Wasserstoffatom einer Aminogruppe enthält, die für  $\text{R}_a$  eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist.

Die reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser oder Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Schwefelsäure oder deren Gemische mit Wasser in Gegenwart eines Reduktionsmittels bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

Die reduktive Alkylierung wird jedoch vorzugsweise in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanborhydrid, Zinkborhydrid, Natriumtriacetoxiborhydrid oder Boran/Pyridin zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 1-7 gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Molekularsieb oder Titan-IV-isopropylat und bei Raumtemperatur oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Bei der Umsetzung kann es desweiteren von Vorteil sein, wenn reaktive Gruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzreste geschützt sind, die nach

- 13 -

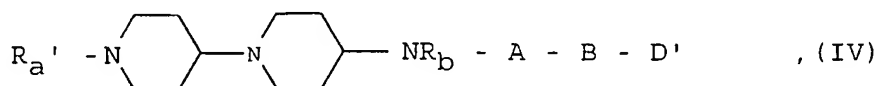
der Umsetzung wieder mittels üblichen Methoden abgespalten werden.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_a$  wie eingangs erwähnt definiert ist und D eine Hydroxygruppe darstellt,

D mit Ausnahme der  $R_6$ -CO-O- $(R_4CR_5)$ -O-Gruppe die für D eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist und  $R_a$  ein Wasserstoffatom darstellt oder

$R_a$  ein Wasserstoffatom und D eine Hydroxygruppe darstellen:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B und  $R_b$  wie eingangs erwähnt definiert sind,

D' die für D eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist oder eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe, welche mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden kann, und

$R_a'$  die für  $R_a$  eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist oder einen mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest für eine Iminogruppe bedeuten, wobei jedoch mindestens  $R_a'$  einen abspaltbaren Schutzrest oder D' zusammen mit der benachbarten Carbonylgruppe des Restes B eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe darstellen muß,

in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_a$  wie eingangs erwähnt definiert ist und D eine Hydroxygruppe darstellt, D mit Ausnahme der  $R_6$ -CO-O- $(R_4CR_5)$ -O-Gruppe die für D eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist und  $R_a$  ein Wasserstoffatom darstellt oder

$R_a$  ein Wasserstoffatom und D eine Hydroxygruppe darstellen.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden,

deren Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und

deren Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden,

als Schutzreste für eine Iminogruppe die Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in ein Wasserstoffatom übergeführt werden,

oder die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Allyloxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in ein Wasserstoffatom übergeführt werden, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

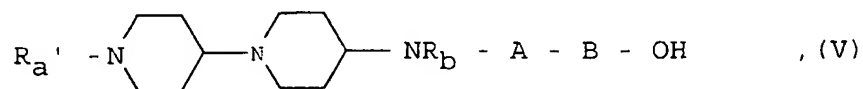
- 15 -

Bedeutet D' oder R<sub>a</sub>' in einer Verbindung der Formel IV beispielsweise die tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylgruppe, so können diese auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden.

Bedeutet D' und R<sub>a</sub>' in einer Verbindung der Formel IV beispielsweise die Benzyloxy- oder Benzyloxycarbonylgruppe, so können diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der D mit Ausnahme der Hydroxygruppe die für D eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B und R<sub>b</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind und

- 16 -

$R_a'$  einen Schutzrest für eine Iminogruppe oder die für  $R_a$  eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



oder mit dessen Formamidacetal,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

$R_7$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, eine Phenylalkylgruppe in der der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der im Cycloalkylteil eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenylgruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Alkenyl-, Phenylalkenyl-, Alkinyl- oder Phenylalkinylgruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoff-

- 17 -

atom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkylgruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Bicycloalkylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranylgruppe,

R<sub>8</sub> eine Amino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-, Benzylamino- oder N-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-benzylaminogruppe oder eine  $\alpha$ -Aminogruppe einer natürlichen  $\alpha$ -Aminosäure und deren Ester.

R<sub>9</sub> die für R<sub>7</sub> vorstehend erwähnten Bedeutungen und zusätzlich eine R<sub>6</sub>-CO-O-(R<sub>4</sub>CR<sub>5</sub>)-O-Gruppe, in der

R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind,

und Z<sub>1</sub> eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellen.

Die Umsetzung mit einem Alkohol der allgemeinen Formel VI oder mit einem Amin der allgemeinen Formel VII wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel VI oder VII, in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Salzsäure, Schwefelsäure, Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionylidiimida-

zol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel V wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI oder VII wird vorzugsweise in einem entsprechenden Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel VI oder VII als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenechlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

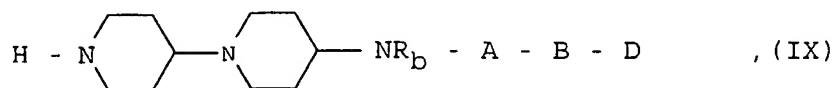
d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_b$  mit der Maßgabe wie eingangs erwähnt definiert ist, daß, wenn A eine -CH<sub>2</sub>-cyclohexylen-, -CH<sub>2</sub>-phenylen- oder -CH<sub>2</sub>-(1-piperidinylen)-Gruppe darstellt,  $R_b$  kein Wasserstoff-



- 19 -

atom und keine ein reaktives Wasserstoffatom enthaltende Gruppe darstellt, und  $R_a$  einen in-vivo abspaltbaren Rest bedeutet:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B und D sowie  $R_b$  mit der Maßgabe wie eingangs erwähnt definiert sind, daß, wenn A eine  $-CH_2\text{-cyclohexylen-}$ ,  $-CH_2\text{-phenylen-}$  oder  $-CH_2\text{-(1-piperidinylen)-}$ Gruppe darstellt,  $R_b$  kein Wasserstoffatom und keine ein reaktives Wasserstoffatom enthaltende Gruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$Z_2$  eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodat, eine Sulfonsäureestergruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, und

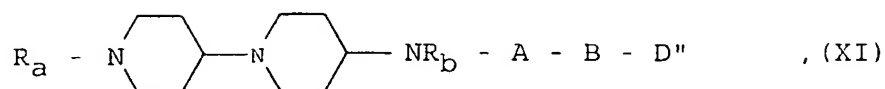
$R_{10}$  einen in-vivo abspaltbaren Rest darstellen.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.-butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

e. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine  $-OCH_2CH_2\text{-}$ Gruppe und D eine Hydroxygruppe darstellen:

- 20 -

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B,  $R_a$  und  $R_b$  wie eingangs erwähnt definiert sind und  $D''$  zusammen mit der Carbonylgruppe des Restes B eine Carbonsäureestergruppe darstellt, vorzugsweise einen Ester, der eine der für D eingangs erwähnten Alkoxygruppen enthält.

Die Reduktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines geeigneten komplexen Metallhydrids wie Lithiumborhydrid oder Boran/Pyridin bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Allyloxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in

Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Ether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge oder wäßriger Lithiumhydroxid-Lösung gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Allylgruppenakzeptors wie Morpholin oder 1,3-Dimidon bei Temperaturen

- 22 -

zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wäßrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die Abspaltung eines Phthallylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 stereogenen Zentren auf Grund ihrer physikalisch chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefel-

- 23 -

säure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XIX).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen 1-(4-Piperidinyl)-piperidinylene der allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, neben einer entzündungshemmenden und den Knochenabbau hemmenden Wirkung insbesondere antithrombotische, antiaggregatorische und tumor- bzw. metastasenhemmende Wirkungen.

Beispielsweise wurden die Verbindungen der allgemeinen Formel I auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

1. Hemmung der Bindung von  $^3\text{H}$ -BIBU 52 an Humanthrombozyten:

---

Eine Suspension von Humanthrombozyten in Plasma wird mit  $^3\text{H}$ -BIBU 52 [= (3S,5S)-5-[(4'-Amidino-4-biphenylyl)oxymethyl]-3-[(carboxyl)methyl]-2-pyrrolidinon[3- $^3\text{H}$ -4-biphenylyl]], das den literaturbekannten Liganden  $^{125}\text{J}$ -Fibrinogen ersetzt, (siehe DE-A-4,214,245) und verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Substanz inkubiert. Der freie und gebundene Ligand wird durch Zentrifugation getrennt und durch Szintillationszäh-

- 24 -

lung quantitativ bestimmt. Aus den Meßwerten wird die Hemmung der  $^3\text{H}$ -BIBU 52-Bindung durch die Testsubstanz bestimmt.

Hierzu wird aus einer Antikubitalvene Spenderblut entnommen und mit Trinatriumzitrat antikoaguliert (Endkonzentration 13 mM). Das Blut wird 10 Minuten bei  $170 \times g$  zentrifugiert und das überstehende plättchenreiche Plasma (PRP) abgenommen. Das Restblut wird zur Gewinnung von Plasma noch einmal scharf abzentrifugiert. Das PRP wird mit autologem Plasma 1:10 verdünnt. 750 ml werden mit 50 ml physiologischer Kochsalzlösung, 100 ml Testsubstanzlösung, 50 ml  $^{14}\text{C}$ -Sucrose (3.700 Bq) und 50 ml  $^3\text{H}$ -BIBU 52 (Endkonzentration: 5 nM) bei Raumtemperatur 20 Minuten inkubiert. Zur Messung der unspezifischen Bindung wird anstelle der Testsubstanz 5 ml BIBU 52 (Endkonzentration: 30 mM) eingesetzt. Die Proben werden 20 Sekunden bei  $10000 \times g$  zentrifugiert und der Überstand abgezogen. 100 ml hiervon werden zur Bestimmung des freien Liganden gemessen. Das Pellet wird in 500 ml 0,2N NaOH gelöst, 450 ml werden mit 2 ml Szintillator und 25 ml 5N HCl versetzt und gemessen. Das im Pellet noch verbliebene Restplasma wird aus dem  $^{14}\text{C}$ -Gehalt bestimmt, der gebundene Ligand aus der  $^3\text{H}$ -Messung. Nach Abzug der unspezifischen Bindung wird die Pelletaktivität gegen die Konzentration der Testsubstanz aufgetragen und die Konzentration für eine 50%ige Hemmung der Bindung ermittelt.

## 2. Antithrombotische Wirkung:

---

### Methodik

Die Thrombozytenaggregation wird nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Zur Gerinnungshemmung wird das Blut mit Natriumcitrat 3,14 % im Volumenverhältnis 1:10 versetzt.

Collagen-induzierte Aggregation

Der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension wird nach Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wird auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorliegt, dient zur Berechnung der "optical density".

Die Collagen-Menge wird möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversibel verlaufende Reaktionskurve ergibt. Verwendet wird das handelsübliche Collagen der Firma Hormonchemie, München.

Vor der Collagen-Zugabe wird das Plasma jeweils 10 Minuten mit der Substanz bei 37°C inkubiert.

Aus den erhaltenen Meßzahlen wird graphisch eine EC<sub>50</sub> bestimmt, die sich auf eine 50%ige Änderung der "optical density" im Sinne einer Aggregationshemmung bezieht.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Substanz (Beispiel Nr.)	Fibrinogen- Bindungstest IC <sub>50</sub> [μM]	Hemmung der Plättchenaggregation EC <sub>50</sub> [μM]
3	0.047	0.097
4	0.027	0.160
4 (7)	0.022	0.049
4 (14)	0.0086	0.058
4 (9)	0.0091	0.031
4 (11)	0.015	0.071
4 (10)	0.032	-
4 (12)	0.014	-
4 (13)	0.0066	-
4 (2)	0.095	0.210
4 (1)	0.070	0.360
2	0.069	0.090
2 (6)	0.250	0.870
2 (1)	0.560	0.130
2 (7)	0.290	0.052
2 (12)	0.071	-
2 (15)	0.038	-
4 (3)	0.290	0.920
2 (2)	0.130	0.390

Außerdem weisen einige Ester der allgemeinen Formel I an Rhesus-Affen nach peroraler Gabe von 1 mg/kg hohe Plasmaspiegel der entsprechenden Säure auf.

Die neuen Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach intravenöser Gabe von 200 mg/kg der erfindungsgemäßen Verbindungen an der Maus keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-



- 27 -

Wechselwirkungen eignen sich die neuen Piperazinderivate der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, z.B. bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von venösen und arteriellen Thrombosen, von zerebrovasculären Erkrankungen, von Lungenembolien, des Herzinfarktes, der Arteriosklerose, der Osteoporose und der Metastasierung von Tumoren und der Therapie genetisch bedingter oder auch erworbener Störungen der Interaktionen von Zellen untereinander oder mit soliden Strukturen. Weiterhin eignen sich diese zur Begleittherapie bei der Thrombolyse mit Fibrinolytica oder Gefäßinterventionen wie transluminaler Angioplastie oder auch bei der Therapie von Schockzuständen, der Psoriasis, des Diabetes und von Entzündungen.

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die Dosis zwischen 0,1 mg und 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 1 mg bis 15 mg/kg Körpergewicht, bei bis zu 4 Gaben pro Tag. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten und Thromboxansynthesehemmer oder deren Kombinationen, Serotonin-Antagonisten,  $\alpha$ -Rezeptorantagonisten, Alkylnitrate wie Glycerintrinitrat, Phosphodiesterasehemmer, Prostacyclin und deren Analoga, Fibrinolytica wie tPA, Prourokinase, Urokinase, Streptokinase, oder Antikoagulantien wie Heparin, Dermatansulfat, aktiviertes Protein C, Vitamin K-Antagonisten, Hirudin, Inhibitoren des Thrombins oder anderer aktivierter Gerinnungsfaktoren, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanze wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische

- 28 -

Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsprodukte:

Beispiel I

4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-  
phenoxyessigsäuremethylester

---

a) N-(1-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-4-methoxy-  
benzylamin

---

Zu einer Lösung von 6,0 g (0,043 Mol) 4-Methoxybenzylamin, 8,71 g (0,043 Mol) 1-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on und 2,4 ml Eisessig in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man unter Rühren und Stickstoff 10,2 g (0,048 Mol) Natriumtriacet-oxyborhydrid und rührt weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man engt nach dieser Zeit unter Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen Essigester und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingengt.

Ausbeute: 13,7 g (97,7 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-[N-(1-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(4-methoxy-  
benzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester

---

Zu einer Lösung von 3,2 g (0,01 Mol) N-(1-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-4-methoxybenzylamin, 2,1 g (0,01 Mol) 4-Hydroxycarbonyl-phenoxyessigsäuremethylester und 3,2 g (0,01 Mol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei Raumtemperatur und unter Rühren 1,3 g (0,01 Mol) N-Ethyl-diisopropylamin und erhitzt während 6 Stunden auf 80°C. Anschließend wird die Lösung unter Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

- 30 -

Ausbeute: 1,4 g (27,3 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,9 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester

Man läßt eine Lösung von 3,6 g (7,0 mMol) 4-[N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester und 20 ml Trifluoressigsäure in 20 ml Methylenchlorid eine Stunde lang bei Raumtemperatur stehen und engt anschließend die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Ether versetzt und erneut eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essigester verteilt. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeeengt.

Ausbeute: 1,4 g (48,3 % der Theorie), amorpher Festkörper.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel II

4-[N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

a) N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-benzylamin

Hergestellt aus 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on und Benzylamin analog Beispiel Ia. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 14,2 g (48,9 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-[N-Benzyl-N-(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-benzylamin, 4-Hydroxycarbonyl-phenoxyessigsäurecyclohexylester

- 31 -

und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel Ib.

Ausbeute: 9,5 g (100 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9,5:0,5)

c) 4-[N-Benzyl-N-(1-piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxy-  
essigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-(1-tert.butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 4,9 g (100 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel III

4-[N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-aminomethylen]-phenoxyessig-  
säurecyclohexylester

---

a) 4-[N-Benzyl-N-(1-tert.butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-  
aminomethylen]-phenol

Eine Lösung von 5,0 g (0,017 Mol) N-(1-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-benzylamin, 2,1 g (0,017 Mol) 4-Hydroxybenzaldehyd, 4,4 g (0,02 Mol) Natriumtriacetoxyborhydrid und 0,9 ml Eisessig in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran wird über Nacht bei Raumtemperatur unter einer Stickstoff-Atmosphäre stehen gelassen und anschließend unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kiesel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 2,4 g (33,7 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 32 -

b) 4-[N-Benzyl-N-(1-tert.butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-aminomethylen]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Eine Suspension von 2,4 g (6,1 mMol) 4-[N-Benzyl-N-(1-tert.butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-aminomethylen]-phenol und 0,84 g (6,1 mMol) Kaliumcarbonat (wasserfrei) in 50 ml Dimethylformamid wird während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 1,3 g (7,2 mMol) Chloressigsäurecyclohexylester zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur weiter. Man engt unter Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 2,2 g (67,7 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 104-106°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,27 (Kieselgel; Methylenchlorid)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 536

c) 4-[N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-aminomethylen]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-(1-tert.butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-aminomethylen]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 1,8 g (97 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel IV

4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminomethylen]-phenoxyessigsäuremethylester

a) 4-[N-(1-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-aminomethylen]-phenol

Hergestellt aus N-(1-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-4-methoxybenzylamin, 4-Hydroxybenzaldehyd und Natriumtriacetoxyborhydrid analog Beispiel IIIa.

Ausbeute: 1,3 g (25,7 % der Theorie), Öl.

- 33 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 426

b) 4-[N-(1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-aminomethylen]-phenoxyessigsäuremethylester

Hergestellt aus 4-[N-(1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-aminomethylen]-phenol, und Bromessigsäuremethylester analog Beispiel IIIb.

Ausbeute: 820 mg (46,7 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9,5:0,5)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 498

c) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminomethylen]-phenoxyessigsäuremethylester

Hergestellt aus 4-[N-(1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-aminomethylen]-phenoxyessigsäuremethylester und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 0,75 g (100 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 398

#### Beispiel V

4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

---

a) 4-[N-(1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxycyclohexylester

Hergestellt aus N-(1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-4-methoxybenzylamin, 4-Hydroxycarbonyl-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel Ib. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

- 34 -

Ausbeute: 2,4 g (28,2 % der Theorie), Schaum.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9,5:0,5)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 580

b) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxycyclohexylester und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 1,7 g (85,6 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,32 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel VI

4-Hydroxycarbonyl-phenoxyessigsäure-(1R,2S,5R)-(-)-menthyl-ester

---

a) Chloressigsäure-(1R,2S,5R)-(-)-menthylester

Zu einer Lösung von 15,6 g (0,1 Mol) (1R,2S,5R)-(-)-Menthol und 45 mg (3,6 mMol) Dimethylaminopyridin in 200 ml absolutem Toluol tropft man unter Rühren innerhalb 20 Minuten 12,4 g (0,12 Mol) Chloracetylchlorid (8,8 ml), wobei die Temperatur von +16°C auf +23°C ansteigt. Man läßt 2 Tage lang bei Raumtemperatur stehen und engt unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Ether versetzt, das ausgeschiedene Dimethylaminopyridin-Hydrochlorid abfiltriert und die Mutterlauge unter Vakuum zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 23,3 g (100 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,7 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

b) 4-Benzoyloxycarbonyl-phenoxyessigsäure-(1R,2S,5R)-(-)-menthylester

Zu einer Lösung von 5,0 g (0,022 Mol) 4-Hydroxy-benzoesäurebenzylester in 50 ml absolutem Dimethylformamid gibt man bei Raumtemperatur und unter Rühren 3,6 g (0,026 Mol) getrocknetes



- 35 -

Kaliumcarbonat und rührt weitere 30 Minuten. Anschließend gibt man 5,2 g (0,022 Mol) Chloressigsäure-(1R,2S,5R)-(-)-menthylester zu und läßt über Nacht rühren. Man engt hiernach unter Vakuum zur Trockne ein, verteilt den Rückstand zwischen Essigester und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet die vereinigten organischen Extrakte und engt unter Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 9,3 g (100 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,72 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:2)

c) 4-Hydroxycarbonyl-phenoxyessigsäure-(1R,2S,5R)-(-)-menthylester

9,3 g (0,02 Mol) 4-Benzylloxycarbonyl-phenoxyessigsäure-(1R,2S,5R)-(-)-menthylester wurden in 100 ml Methanol über 1 g Palladium auf Kohle (10%ig) bei Raumtemperatur und unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi erschöpfend hydriert. Man filtriert den Katalysator ab und engt das Filtrat unter Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 7,3 g (100 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 64-84°C (Sintern)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 334

Beispiel VII

4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-(1R,2S,5R)-(-)-menthylester

a) 4-[N-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-(1R,2S,5R)-(-)-menthylester

Hergestellt aus N-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-4-methoxybenzylamin, 4-Hydroxycarbonyl-phenylessigsäure-(1R,2S,5R)-(-)-menthylester und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel Ib. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule,

- 36 -

wobei Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 3,9 g (78,8 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 56-60°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,6 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9,5:0,5)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 636

b) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-(1R,2S,5R)-(-)-menthylester

Hergestellt aus 4-[N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-(1R,2S,5R)-(-)-menthylester und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 3,3 g (100 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel VIII

4-[N-Isobutyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

---

a) N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-isobutylamin

Hergestellt aus 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on und Isobutylamin analog Beispiel Ia.

Ausbeute: 5,7 g (88,6 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-[N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-isobutyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-isobutylamin, 4-Hydroxycarbonyl-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel Ib. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 1,5 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird. Ausbeute: 5,1 g (97,7 % der Theorie), Öl.

- 37 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0,68 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) 4-[N-Isobutyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxy-  
essigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-isobutyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 3,8 g (92,7 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.  
Ammoniak = 9:1:0,1)

#### Beispiel IX

N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-N'-(trans-4-methoxycarbonylcyclohexyl)-harnstoff

---

a) N-Benzyl-N-(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-  
N'-(trans-4-methoxycarbonylcyclohexyl)-harnstoff

Zu einer Lösung von 2,3 g (0,0119 Mol) trans-4-Aminocyclohexancarbonsäuremethylester-hydrochlorid in 100 ml trockenem Dimethylformamid gibt man bei Raumtemperatur unter Rühren 4,2 ml (0,0297 Mol) Triethylamin und 1,94 g (0,0119 Mol) 1,1'-Carbonyl-di-(1.2.4-triazol) und rührt eine weitere Stunde. Anschließend gibt man 3,44 g (0,0119 Mol) N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-benzylamin zu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur weiter rühren. Man engt unter Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen Essigester und einer 0,5 molaren Kaliumhydrogensulfat-Lösung, extrahiert die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet die organische Phase und engt unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid mit 2 % und 3 % Methanol als Elutionsmittel verwendet wird. Der Rückstand wird aus Ether/Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 2,56 g (45,4 % der Theorie).

R<sub>f</sub>-Wert: 0,5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 38 -

b) N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-N'-(trans-4-methoxycarbonylcyclohexyl)-harnstoff-trifluoracetat

Hergestellt aus N-Benzyl-N-(1-tert.butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N'-(trans-4-methoxycarbonylcyclohexyl)-harnstoff und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 2,45 g (93 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 175-178°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel X

N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-N'-(1-methoxycarbonylmethylen-piperidin-4-yl)-harnstoff

---

a) N-Benzyl-N-(1-tert.butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N'-(1-methoxycarbonylmethylen-piperidin-4-yl)-harnstoff

Hergestellt aus 1-Methoxycarbonylmethylen-4-amino-piperidin-hydrochlorid, N-(1-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-benzylamin und 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol) analog Beispiel IXa.

Ausbeute: 2,2 g (62,5 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 117-121°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,57 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-N'-(1-methoxycarbonylmethylen-piperidin-4-yl)-harnstoff

Hergestellt aus N-Benzyl-N-(1-tert.butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N'-(1-methoxycarbonylmethylen-piperidin-4-yl)-harnstoff und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 1,88 g (100 % der Theorie), amorpher Festkörper.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XI

4- [N-Methyl-N- (piperidin-4-yl) -aminocarbonyl] -phenoxyessig-säurecyclohexylester

---

a) 4- [N- (1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl) -N-methyl-aminocarbonyl] -phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus N- (1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl) -methylamin, 4-Hydroxycarbonyl-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 2- (1H-Benzotriazol-1-yl) -1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel Ib.

Ausbeute: 4,4 g (92,7 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4- [N-Methyl-N- (piperidin-4-yl) -aminocarbonyl] -phenoxyessig-säurecyclohexylester

Hergestellt aus 4- [N- (1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl) -N-methyl-aminocarbonyl] -phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 3,5 g (quantitativ), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel XII

4- [N-Phenyl-N- (piperidin-4-yl) -aminocarbonyl] -phenoxyessig-säurecyclohexylester

---

a) N- (1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl) -anilin

Hergestellt aus 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on und Anilin analog Beispiel Ia. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 2,6 g (62,4 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9,5:0,5)

- 40 -

b) 4-[N-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-phenyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

---

Man erhitzt eine Suspension von 2,6 g (9,5 mMol), 4-Hydroxycarbonyl-phenoxyessigsäurecyclohexylester in 10 ml Thionylchlorid auf 50°C, wobei eine klare Lösung entsteht. Anschließend rührt man noch während einer Stunde bei Raumtemperatur, engt danach unter Vakuum zur Trockne ein und löst den Rückstand in 50 ml Methylenchlorid. In diese Lösung gibt man unter Rühren 2,6 g (9,5 mMol) N-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-anilin und 1,2 g (9,5 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin und rührt über Nacht weiter. Danach wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 3,7 g (73,5 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,61 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 536

c) 4-[N-Phenyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

---

Hergestellt aus 4-[N-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-phenyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 3,0 g (quantitativ), Schaum.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XIII

4-[N-Cyclohexyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

---

a) N-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-anilin-4-yl)-cyclohexylamin

---

Hergestellt aus 1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on und Cyclohexylamin analog Beispiel Ia. Reinigung mittels Chromato-

- 41 -

graphie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 4,2 g (98,7 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,59 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

b) 4-[N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-cyclohexyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-cyclohexylamin, 4-Hydroxycarbonyl-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Thionylchlorid analog Beispiel XIIb. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 2,5 g (76,5 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9,5:0,5)

c) 4-[N-Cyclohexyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-cyclohexyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 2,0 g (quantitativ), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XIV

4-[N-(4-Fluorbenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

---

a) N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-(4-fluorbenzylamin)

Hergestellt aus 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on und 4-Fluorbenzylamin analog Beispiel Ia.

Ausbeute: 4,4 g (94,8 % der Theorie), Öl.

- 42 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.  
Ammoniak = 9:1:0,1)

b) 4-[N-(1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(4-fluor-  
benzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus N-(1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-4-fluorbenzylamin, 4-Hydroxycarbonyl-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Thionylchlorid analog Beispiel XIIb. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 5,1 g (98,8 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9,5:0,5)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 568

c) 4-[N-(4-Fluorbenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-  
phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-(1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(4-fluorbenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 4,2 g (quantitativ), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9,5:0,5)

Beispiel XV

4-[N-Cyclohexylmethyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-  
phenoxyessigsäurecyclohexylester

---

a) N-(1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-aminomethylen-  
cyclohexan

Hergestellt aus 1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on und Aminomethylencyclohexan analog Beispiel Ia.

Ausbeute: 5,9 g (quantitativ), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-[N-(1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-methylen-  
cyclohexyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester



Hergestellt aus N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-aminomethylencyclohexan, 4-Hydroxycarbonyl-phenoxyessigsäure-cyclohexylester und Thionylchlorid analog Beispiel XIIb. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 1,5 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 3,5 g (62,9 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,78 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 556

c) 4-[N-Cyclohexylmethyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-cyclohexylmethyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 2,9 g (quantitativ), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,29 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XVI

4-[N-(3-Pyridylmethyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

a) N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-3-aminomethylenpyridin

Hergestellt aus 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on und 3-Aminomethylenpyridin analog Beispiel Ia.

Ausbeute: 5,8 g (quantitativ), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 291

b) 4-[N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(3-methylenpyridyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-3-aminomethylenpyridin, 4-Hydroxycarbonyl-phenoxyessigsäure-

- 44 -

cyclohexylester und Thionylchlorid analog Beispiel XIIb. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 2 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 4,1 g (74,5 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 551

c) 4-[N-(3-Pyridylmethyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-  
phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(3-pyridylmethyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 3,4 g (quantitativ), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XVII

4-[N-(4-Pyridylmethyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-  
phenoxyessigsäurecyclohexylester

a) N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-aminomethylen-  
pyridin

Hergestellt aus 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on und 4-Aminomethylenpyridin analog Beispiel Ia.

Ausbeute: 4,8 g (65,6 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 75-77°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

b) 4-[N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(4-methylen-pyridyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexyl-  
ester

Hergestellt aus N-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-4-aminomethylenpyridin, 4-Hydroxycarbonyl-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Thionylchlorid analog Beispiel XIIb. Rei-

- 45 -

nigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 2,9 g (52,1 % der Theorie), Schaum.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) 4-[N-(4-Pyridylmethyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-(4-pyridylmethyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 2,4 g (quantitativ), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel XVIII

4-[N-Ethoxycarbonylmethyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

a) N-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-glycinethylester

Hergestellt aus 1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on und Glycinethylester-hydrochlorid analog Beispiel Ia.

Ausbeute: 5,7 g (quantitativ), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-[N-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-ethoxycarbonylmethyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus N-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-glycinethylester, 4-Hydroxycarbonyl-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Thionylchlorid analog Beispiel XIIb. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 2 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 3,6 g (66,7 % der Theorie), Öl.

- 46 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0,67 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 546

c) 4-[N-Ethoxycarbonylmethyl-N-(piperidin-4-yl)-amino-  
carbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-ethoxycarbonylmethyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 2,9 g (quantitativ), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XIX

4-[N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-N-phenyl-  
glycinmethylester

---

a) 4-[N-Benzyl-N-(1-benzyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-amino-  
carbonyl]-N-tert. butyloxycarbonylanilin

Hergestellt aus 1-Benzylloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-benzylamin, 4-tert. Butyloxycarbonylamino-benzoesäure und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel Ib. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 2 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 8,4 g (63,3 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,4 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:1)

b) 4-[N-Benzyl-N-(1-benzyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-amino-  
carbonyl]-anilin

Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-(1-benzyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-N-tert. butyloxycarbonylanilin und Trifluoressigsäure analog Beispiel Ic.

Ausbeute: 5,26 g (77,5 % der Theorie).

R<sub>f</sub>-Wert: 0,11 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:1)

- 47 -

c) 4-[N-Benzyl-N-(1-benzyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-amino-  
carbonyl]-N-phenyl-glycinmethylester

Eine Lösung aus 5,2 g (0,0117 Mol) 4-[N-Benzyl-N-(1-benzyloxy-carbonyl-piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-anilin, 1,22 ml (0,00129 Mol) Bromessigsäuremethylester und 1,9 ml (0,0129 Mol) N-Ethyldiisopropylamin in 200 ml trockenem Dime-thylformamid wird 12 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Hiernach wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rück-stand zwischen Essigester und gesättigter Natriumhydrogen-carbonat-Lösung verteilt. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gerei-nigt, wobei Essigester/Cyclohexan = 1:1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 5,2 g (86,2 % der Theorie), Schaum.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,21 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:1)

d) 4-[N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-  
N-phenyl-glycinmethylester

4,1 g (0,005 Mol) 4-[N-Benzyl-N-(1-benzyloxycarbonyl-pipe-ridin-4-yl)-aminocarbonyl]-N-phenyl-glycinmethylester werden in 160 ml Methanol bei Raumtemperatur und unter einem Wasser-stoffdruck von 50 psi über 0,8 g Palladium auf Kohle (10%ig) erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Mutterlauge unter Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 3 g (98,5 % der Theorie) Schaum.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,14 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Herstellung der Endprodukte:

Beispiel 1

4-[N-[1-(1-tert-Butyloxycarbonyl-4-piperidiny)]-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester

---

Zu einer Lösung von 1,4 g (3,5 mMol) 4-[N-[4-Methoxybenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester, 0,7 g (3,5 mMol) 1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on und 0,25 ml Eisessig in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man unter Rühren und Stickstoff 0,9 g (4,3 mMol) Natriumtri-acetoxyborhydrid und rührt weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur. Man engt nach dieser Zeit unter Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen Essigester und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 2 % und anschließend 3 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird. Ausbeute: 0,4 g (19 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 57-60°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 595

Analog Beispiel 1 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 4-[N-Benzyl-N-[1-(1-tert-butyloxycarbonyl-4-piperidiny)]-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

- 49 -

Ausbeute: 4,6 g (66,7 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 633

(2) 4-[N-Benzyl-N-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-aminomethylen]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 1-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 1,7 g (63 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 619

(3) 4-[N-[1-(1-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminomethylen]-phenoxyessigsäuremethylester

Hergestellt aus 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminomethylen]-phenoxyessigsäuremethylester und 1-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 1,5 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 500 mg (45,7 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 581

(4) 4-[N-[1-(1-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 1-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 2 bzw. 5 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

- 50 -

Ausbeute: 450 mg (19,2 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 64 - 69°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 664

(5) 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidiny)]-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-(1R,2S,5R)-(-)-menthylester

Hergestellt aus 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-(1R,2S,5R)-(-)-menthylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 99:1:0,1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 1,3 g (29,4 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 599

(6) 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidiny)]-piperidin-4-yl]-N-isobutyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-Isobutyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 3,2 g (58,5 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 599

(7) 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidiny)]-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminomethylen]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminomethylen]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatogra-



- 51 -

phie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 850 mg (40,7 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 649

(8) N-Benzyl-N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidiny)-piperidin-4-yl]-N'-(trans-4-methoxycarbonylcyclohexyl)-harnstoff

Hergestellt aus N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-N'-(trans-4-methoxycarbonylcyclohexyl)-harnstoff-trifluoracetat und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 2,5 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 1,68 g (61,6 % der Theorie), Schaum.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

(9) N-Benzyl-N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidiny)-piperidin-4-yl]-N'-(1-methoxycarbonylmethylen-piperidin-4-yl)-harnstoff

Hergestellt aus N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-N'-(1-methoxycarbonylmethylen-piperidin-4-yl)-harnstoff und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 2,5 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 1,64 g (59,7 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 571

(10) 4-[N-[1-(1-Benzyl-4-piperidiny)-piperidin-4-yl]-N-methyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester  
Hergestellt aus 4-[N-Methyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 1-Benzyl-piperidin-4-on.  
Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule,

- 52 -

wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 98:2:0,2 als Elutionsmittel verwendet wird. Nach Eindampfen unter Vakuum wird der ölige Rückstand aus Ether kristallisiert.

Ausbeute: 1,9 g (37,1 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 112-115°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 547

(11) 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-phenyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-cyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-Phenyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 2,5 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 2,55 g (58,5 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 619

(12) 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-cyclohexyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-Cyclohexyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 99:1:0,1, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 1,8 g (62,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 53-56°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 625

- 53 -

(13) 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-fluorbenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-[1-(4-Fluorbenzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 3,5 g (59,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 50-53°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,57 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 651

(14) 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-cyclohexylmethyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-Cyclohexylmethyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 2 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 1,9 g (46,8 % der Theorie), Schaum.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,62 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 639

(15) 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(3-pyridylmethyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-(3-Pyridylmethyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 2 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 2,6 g (54,4 % der Theorie), Schaum.

- 54 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 634

(16) 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-pyridylmethyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-(4-Pyridylmethyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 98:2:0,2 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 1,7 g (50,4 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 634

(17) 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-ethoxycarbonylmethyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-Ethoxycarbonylmethyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 2 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 3,1 g (75,8 % der Theorie), Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,49 (Kieselgel; Methylenchlorid = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 629

(18) 4-[N-Benzyl-N-[1-(1-tert. butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-N-phenyl-glycinmethylester

Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-N-phenyl-glycinmethylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 2,5 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

- 55 -

Ausbeute: 460 mg (44,4 % der Theorie), Schaum.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 564

(19) 4-[[N-Benzyl-N-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-N-phenyl]-N-formylglycinmethylester

Hergestellt aus 4-[[N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-N-phenyl]-N-formylglycinmethylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on.

(20) 4-[[N-Benzyl-N-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-N-phenyl]-N-acetylglycinmethylester

Hergestellt aus 4-[[N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-N-phenyl]-N-acetylglycinmethylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on.

(21) 1-[[N-Benzyl-N-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-piperidin-4-yl]-3-propionsäureethylester

Hergestellt aus 1-[[N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-piperidin-4-yl]-3-propionsäureethylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on.

(22) 4-[N-Benzyl-N-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenyl-3-propionsäureethylester

Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenyl-3-propionsäureethylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on.

(23) 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-ethoxycarbonylmethylenoxy-benzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurebenzylester

Hergestellt aus 4-[N-(4-Ethoxycarbonylmethylenoxy-benzyl)-N-(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurebenzylester und 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on.

Beispiel 2

4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidiny1)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid

---

Man läßt eine Lösung von 0,4 g (0,67 mMol) 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidiny1)-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester und 10 ml etherischer Salzsäure in Methanol während 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen und engt anschließend unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 350 mg (91,7 % der Theorie), amorpher Festkörper.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,06 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 495

Analog Beispiel 2 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidiny1)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-bistrifluoracetat  
Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidiny1)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 2,4 g (43,4 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 220-222°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 533

(2) 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidiny1)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-tristrifluoracetat  
Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl)-(4-piperidiny1)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure.

- 57 -

Ausbeute: 1,9 g (80,4 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 60-62°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 519

(3) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäuremethylester-tris-trifluoracetat

Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminomethylen]-phenoxyessigsäuremethylester und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 520 mg (85,3 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 72-80°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 482

(4) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester und Trifluoressigsäure. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 6:1:0,2 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 150 mg (39,3 % der Theorie), Schaum.

Schmelzpunkt: 208-210°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,57 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 563

(5) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyacetyl-N-glycinethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-methoxybenzyl]-aminocarbonyl]-phen-

- 58 -

oxyacetyl-N-glycinethylester und Trifluoressigsäure. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 6:1:0,2 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 0,9 g (49,4 % der Theorie), Schaum.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,66 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 566

(6) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-(1R,2S,5R)-(-)-menthylester

Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-(1R,2S,5R)-(-)-menthylester und Trifluoressigsäure. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 6:1:0,1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 300 mg (26,8 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 60-62°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,66 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 619

(7) 4-[N-Isobutyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-trifluoracetat

Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-isobutyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 3,1 g (79,8 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 191-193°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 499



- 59 -

(8) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyacetyl-N-ethylamid

Hergestellt aus 4-[N-(1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyacetyl-N-ethylamid und Trifluoressigsäure. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 6:1:0,2 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 600 mg (57,1 % der Theorie), amorpher Festkörper.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 508

(9) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-tristri-fluoracetat

Hergestellt aus 4-[N-[1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminomethylen]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 850 mg (88,7 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 82-84°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 550

(10) N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N'-(trans-4-methoxycarbonylcyclohexyl)-harnstoff-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Benzyl-N-[1-(1-tert. butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N'-(trans-4-methoxycarbonylcyclohexyl)-harnstoff und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 1,73 g (100 % der Theorie), amorpher Festkörper.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,09 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 456

- 60 -

(11) N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N'-(1-methoxycarbonylmethylen-piperidin-4-yl)-harnstoff-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-Benzyl-N-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N'-(1-methoxycarbonylmethylen-piperidin-4-yl)-harnstoff und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 1,56 g (96 % der Theorie), amorpher Festkörper.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,05 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 581

(12) 4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-bistrifluoracetat  
Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-phenyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 1,7 g (82,9 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 176-178°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 519

(13) 4-[N-Cyclohexyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-dihydrochlorid  
Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-cyclohexyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester.

Ausbeute: 1,3 g (75,5 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 80-82°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 525

- 61 -

(14) 4-[N-(4-Fluorbenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-bistri-fluoracetat

Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-fluorbenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 3,5 g (97,5 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 210-212°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 551

(15) 4-[N-Cyclohexylmethyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-bistri-fluoracetat

Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-cyclohexylmethyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 2,0 g (92,6 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 223-226°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 539

(16) 4-[N-(3-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-tristri-fluoracetat

Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(3-pyridylmethyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 3,0 g (83,5 % der Theorie), amorpher Festkörper.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 534

- 62 -

(17) 4-[N-(4-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-pyridylmethyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 1,9 g (93 % der Theorie), amorpher Festkörper.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 534

(18) 4-[N-Ethoxycarbonylmethyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-bis-trifluoracetat

Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-ethoxycarbonylmethyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 2,7 g (72,4 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 185-187°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 529

(19) 4-[N-Ethoxycarbonylmethyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurebenzylester

Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-ethoxycarbonylmethyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurebenzylester und Trifluoressigsäure.

(20) 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-N-phenyl-glycinmethylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-[1-(1-tert. butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-N-phenyl-glycinmethylester und Trifluoressigsäure.

- 63 -

Ausbeute: 430 mg (quantitativ), amorpher Festkörper.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,06 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 464

(21) 4-[[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-amino-carbonyl]-N-phenyl]-N-formylglycinmethylester-dihydrochlorid  
Hergestellt aus 4-[[N-Benzyl-N-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-N-phenyl]-N-formylglycinmethylester und Trifluoressigsäure.

(22) 4-[[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-amino-carbonyl]-N-phenyl]-N-acetylglycinmethylester-dihydrochlorid  
Hergestellt aus 4-[[N-Benzyl-N-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-N-phenyl]-N-acetylglycinmethylester und Trifluoressigsäure.  
Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 506

(23) 1-[[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-amino-carbonyl]-piperidin-4-yl]-3-propionsäureethylester-trihydrochlorid  
Hergestellt aus 1-[[N-Benzyl-N-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-piperidin-4-yl]-3-propionsäureethylester und Trifluoressigsäure.  
Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 484

(24) 4-[[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-amino-carbonyl]-phenyl]-3-propionsäureethylester-dihydrochlorid  
Hergestellt aus 4-[[N-Benzyl-N-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenyl]-3-propionsäureethylester und Trifluoressigsäure.

(25) 4-[N-(4-Ethoxycarbonylmethylenoxy-benzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurebenzylester  
Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-ethoxycarbonylmethylenoxy-benzyl)-

aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurebenzylester und Trifluoressigsäure.

(26) 4-[N,N-bis-[1-(4-Piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N,N-bis-[1-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Trifluoressigsäure.

### Beispiel 3

4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

---

Man läßt eine Lösung von 120 mg (0,2 mMol) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid und 0,84 ml (0,84 mMol) 1N Natronlauge in 4 ml Tetrahydrofuran und 4 ml Wasser 2 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen, versetzt anschließend mit 0,84 ml (0,84 mMol) 1N Salzsäure und engt unter Vakuum zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird dreimal mit absolutem Ethanol versetzt und jedesmal unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol = 1:1 verrieben. Der ausgeschiedene Festkörper wird abgesaugt und die Mutterlauge unter Vakuum zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 100 mg (85,4 % der Theorie), amorpher Festkörper.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 482

Analog Beispiel 3 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

- 65 -

(1) 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure  
Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester und 1N Natronlauge.

Ausbeute: 4,3 g (89,9 % der Theorie).

R<sub>f</sub>-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,2)

#### Beispiel 4

4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

---

Eine Lösung von 2,0 g (2,6 mMol) 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-bistrifluoracetat in 30 ml konz. Salzsäure/Wasser =1:1 wird während 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird dreimal mit Aceton versetzt und jedesmal erneut unter Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 1,3 g (94,4 % der Theorie), amorpher Festkörper.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 2:1:0,25)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 451

Analog Beispiel 4 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-tris-trifluoracetat und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Ausbeute: 520 mg (91 % der Theorie), amorpher Festkörper.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 2:1:0,25)

- 66 -

Massenspektrum:  $M^+ = 437$

(2) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäuremethylester-tristrifluoracetat und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Ausbeute: 180 mg (94,5 % der Theorie), amorpher Festkörper.

$R_f$ -Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 468$

(3) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyacetyl-N-glycin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyacetyl-N-glycinethylester-dihydrochlorid und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Ausbeute: 300 mg (78,4 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 141-143°C

$R_f$ -Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 2:1:0,25)

Massenspektrum:  $M^+ = 538$

(4) N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N'-(trans-4-hydroxycarbonylcyclohexyl)-harnstoff-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N'-(trans-4-methoxycarbonylcyclohexyl)-harnstoff-dihydrochlorid und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Ausbeute: 1,03 g (79,9 % der Theorie).

$R_f$ -Wert: 0,5 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 3:2)

Massenspektrum:  $M^+ = 442$

(5) N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N'-(1-hydroxycarbonylmethylen-piperidin-4-yl)-harnstoff-trihydrochlorid



- 67 -

Hergestellt aus N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N'-(1-methoxycarbonylmethylen-piperidin-4-yl)-harnstoff-tri-hydrochlorid und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Ausbeute: 0,83 g (77,3 % der Theorie), amorpher Festkörper.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,06 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 457

(6) 4-[N-[1-(4-Piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-[1-(4-Piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 361

(7) 4-[N-Isobutyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Isobutyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Ausbeute: 600 mg (89 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 256-258°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 417

(8) 4-[N-Methyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Methyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Ausbeute: 260 mg (88,4 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 278-280°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 2:1:0,25)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 375

- 68 -

(9) 4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-bistrifluoracetat und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Ausbeute: 420 mg (87,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 290-293°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,25)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 437

(10) 4-[N-Cyclohexyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Cyclohexyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-dihydrochlorid und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Ausbeute: 400 mg (77,3 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 63-71°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 443

(11) 4-[N-(4-Fluorbenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-(4-Fluorbenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-bistrifluoracetat und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Ausbeute: 900 mg (86,2 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 230-235°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 469

- 69 -

(12) 4-[N-Cyclohexylmethyl]-N-[1-(4-piperidiny1)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Cyclohexylmethyl]-N-[1-(4-piperidiny1)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-bistrifluoracetat und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Ausbeute: 620 mg (89,7 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 89-101°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 457

(13) 4-[N-(3-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidiny1)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-(3-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidiny1)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-tristrifluoracetat und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Ausbeute: 580 mg (90,5 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 70-81°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 2:1:0,25)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 452

(14) 4-[N-(4-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidiny1)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-(4-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidiny1)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-trihydrochlorid und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Ausbeute: 200 mg (70,0 % der Theorie), amorpher Festkörper.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 2:1:0,25)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 452

(15) 4-[N-Carboxylmethyl-N-[1-(4-piperidiny1)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Ethoxycarbonylmethyl-N-[1-(4-piperidiny1)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-bistrifluoracetat und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

- 70 -

Ausbeute: 610 mg (93,9 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 70-81°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.  
Ammoniak = 2:1:0,25)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 419

(16) 4-[N-Benzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-N-phenyl-glycin-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Benzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-N-phenyl-glycinmethylester-trihydrochlorid und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Ausbeute: 251 mg (quantitativ), amorpher Festkörper.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige  
Kochsalzlösung = 3:2)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 450

(17) 4-[[N-Benzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-N-phenyl]-N-formylglycin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[N-Benzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-N-phenyl]-N-formylglycinmethylester-dihydrochlorid und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

(18) 4-[[N-Benzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-N-phenyl]-N-acetylglycin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[N-Benzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-N-phenyl]-N-acetylglycinmethylester-dihydrochlorid und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,70 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige  
Kochsalzlösung = 3:2)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 493

(19) 1-[[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-piperidin-4-yl]-3-propionsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-piperidin-4-yl]-3-propionsäureethylester-trishydrochlorid und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 456

- 71 -

(20) 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenyl-3-propionsäure-dihydrochlorid  
Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenyl-3-propionsäureethylester-dihydrochlorid und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

(21) 4-[N,N-bis-[1-(4-Piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-tetrahydrochlorid  
Hergestellt aus 4-[N,N-bis-[1-(4-Piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und konz. Salzsäure/Wasser =1:1.

#### Beispiel 5

4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyacetyl-N-glycineethylester

---

Zu einer Lösung von 2,5 g (4,3 mMol) 4-[N-[1-(1-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure, 0,6 g (4,3 mMol) Glycineethylester-hydrochlorid und 1,1 g (8,5 mMol) N-Ethyldiisopropylamin (1,5 ml) in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur 1,4 g (4,3 mMol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat und rührt über Nacht weiter. Anschließend engt man unter Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen Essigester und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 1,5 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 1,8 g (62,8 % der Theorie), Schaum.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

- 72 -

Massenspektrum:  $M^+$  = 666

Analog Beispiel 5 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) 4-[N-[1-(1-tert-Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyacetyl-N-ethylamid

Hergestellt aus 4-[N-[1-(1-tert-Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure, Ethylamin und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat. Reinigung mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 1,1 g (58,4 % der Theorie), amorpher Festkörper.

$R_f$ -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum:  $M^+$  = 608

#### Beispiel 6

4-[N-Benzyl-N-[1-(1-methoxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

---

Zu einer Lösung von 0,3 g (0,3 mMol) 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-tris(trifluoracetat) in 30 ml Methylenchlorid gibt man 0,03 g (0,3 mMol) Chlorameisensäuremethylester und 1,4 ml (1,4 mMol) 1N Natronlauge und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Nach Zusatz von Wasser wird zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 140 mg (69,6 % der Theorie), amorpher Festkörper.

$R_f$ -Wert: 0,64 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum:  $M^+$  = 577

Analog Beispiel 6 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(1-methoxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Chlorameisensäuremethylester.

(2) 4-[N-[1-(1-Ethoxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Chlorameisensäureethylester.

(3) 4-[N-[1-(1-Benzylloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus 4-[N-Methoxybenzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester und Chlorameisensäurebenzylester.

(4) 4-[N-Benzyl-N-[1-(1-n-butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclopentylester

Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclopentylester und Chlorameisensäure-n-butylester.

(5) 4-[N-Benzyl-N-[1-(1-n-octyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäureisopropylester

Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäureisopropylester und Chlorameisensäure-n-octylester.

- 74 -

(6) 4-[N-Isobutyl-N-[1-(1-methoxycarbonyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäureethylester  
Hergestellt aus 4-[N-Isobutyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäureethylester.

#### Beispiel 7

2-[4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxy]-ethanol

---

Zu einer Lösung von 0,3 g (0,3 mMol) 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäurecyclohexylester-tristrifluoracetat in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gibt man bei Raumtemperatur und unter Rühren 0,03 g (1,3 mMol) Lithiumborhydrid, rührt während einer halben Stunde weiter und erhitzt anschließend 2 Stunden lang auf Rückflußtemperatur. Anschließend versetzt man mit 10 ml Methanol und läßt über Nacht stehen. Nach dieser Zeit säuert man mit 1N Salzsäure bis pH 4-5 an und engt unter Vakuum zur Trockne ein. Der verbleibende ölige Rückstand wird zweimal mit absolutem Ethanol versetzt und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 97:3:0,3 als Elutionsmittel dient.

Ausbeute: 120 mg (81,4 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 152-154°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 423

#### Beispiel 8

4-[N-Methyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester

---

1,5 g 4-[N-[1-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-N-methyl-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclohexylester in 50 ml Methanol werden über 1,5 g Palladiumhydroxid auf Kohle



- 75 -

bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 50 psi erschöpfend hydriert. Nach Entfernen des Katalysators wird die Mutterlauge im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit Ether verrieben und abfiltriert.

Ausbeute: 0,5 g (39,9 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 140-142°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 457

Analog Beispiel 8 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 4-[N-Ethoxycarbonylmethyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure

Hergestellt aus 4-[N-Ethoxycarbonylmethyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurebenzylester und Palladium auf Kohle (10%ig).

(2) 4-[N-(4-Ethoxycarbonylmethylenoxy-benzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure

Hergestellt aus 4-[N-(4-Ethoxycarbonylmethylenoxy-benzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurebenzylester und Palladium auf Kohle (10%ig).

#### Beispiel 9

4-[N-Methyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid

---

Durch eine Suspension von 1 mMol 4-[N-Methyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid in 30 ml Methanol leitet man während einer halben Stunde einen schwachen Strom von Salzsäuregas. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und erwärmt anschließend noch 2 Stunden lang auf Rückflußtemperatur. Nach dem Abkühlen gießt man auf Ether und saugt den Niederschlag ab.

Analog Beispiel 9 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 4-[N-Methyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäureethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Methyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und Ethanol.

(2) 4-[N-Isobutyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Isobutyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und Methanol.

(3) 4-[N-Isobutyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäureethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Isobutyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und Ethanol.

(4) 4-[N-Isobutyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäureisopropylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Isobutyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und Isopropanol.

(5) 4-[N-Isobutyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäureisobutylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Isobutyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und Isobutanol.

- 77 -

(6) 4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und Methanol.

(7) 4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-ethan-2-ol-ester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und Ethylenglykol.

(8) 4-[N-(4-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-(4-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-trihydrochlorid und Methanol.

(9) 4-[N-(4-Fluorbenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-(4-Fluorbenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und Methanol.

(10) 4-[N-Cyclohexyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Cyclohexyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und Methanol.

(11) 4-[N-Cyclohexylmethyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Cyclohexylmethyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und Methanol.

- 78 -

(12) 4-[N-(3-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-(3-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-trihydrochlorid und Methanol.

(13) 4-[N,N-bis-[1-(4-Piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäuremethylester-tetrahydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N,N-bis-[1-(4-Piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-tetrahydrochlorid und Methanol.

(14) 4-[N-(4-Ethoxycarbonylmethylenoxy-benzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäureethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-(4-Ethoxycarbonylmethylenoxy-benzyl)-4-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure und Ethanol.

(15) 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäurecyclopentylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und Cyclopentanol.

(16) 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäureisopropylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und Isopropanol.

- 79 -

(17) N-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-n-butylester-dihydrochlorid  
Hergestellt aus 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und n-Butanol.

(18) 4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäureethylester-dihydrochlorid  
Hergestellt aus 4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und Ethanol.

(19) 4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäureisobutylester-dihydrochlorid  
Hergestellt aus 4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und Isobutanol.

(20) 4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäureisopropylester-dihydrochlorid  
Hergestellt aus 4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid und Isopropanol.

#### Beispiel 10

Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff pro 1 ml

---

#### Zusammensetzung:

Wirkstoff	2,5 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1,0 ml

- 80 -

## Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 11

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

---

## Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad 2,0 ml	

## Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 12

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

---

## Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

- 81 -

## Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 13

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

---

## Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

## Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 14

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

---

## Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg

- 82 -

(3) Milchezucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

**Herstellung:**

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

**Beispiel 15**

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

---

**Zusammensetzung:**

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchezucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

**Herstellung:**

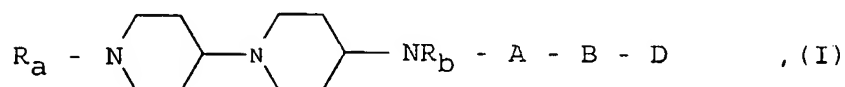
(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.



Patentansprüche

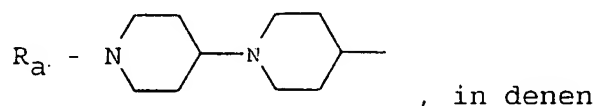
1. 1-(4-Piperidiny1)-piperidiny1ene der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe, in denen der Alkylteil jeweils durch eine Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl-, Ethenyl-, Ethinylgruppe oder auch mit Ausnahme des Kohlenstoffatoms, das mit dem Ringstickstoffatom der benachbarten Piperidiny1gruppe verknüpft ist, durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder einen in-vivo abspaltbaren Rest,

$R_b$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Aryl-, Aryl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Pyridyl- oder Pyridyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe, eine D-CO-CH<sub>2</sub>-Gruppe oder eine Gruppe der Formel



$R_a$  wie vorstehend und D wie nachstehend definiert sind,

A eine -CO-cyclohexylen-, -CH<sub>2</sub>-cyclohexylen-, -CO-phenylen-, -CH<sub>2</sub>-phenylen-, -CONR<sub>1</sub>-cyclohexylen-, -CONR<sub>1</sub>-phenylen-, -CO-(1-piperidinylen)- oder -CH<sub>2</sub>-(1-piperidinylen)-Gruppe, in denen

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt sowie jeweils der -CH<sub>2</sub>- und -CO-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der NR<sub>B</sub>-Gruppe verknüpft ist,

B eine -CO-, -CHR<sub>2</sub>-CO-, -CHR<sub>2</sub>-CHR<sub>2</sub>-CO-, -O-CHR<sub>2</sub>-CO-, -NR<sub>3</sub>-CHR<sub>2</sub>-CO- oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe, in denen

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Pyridylgruppe und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkanoyl-, Aryl-C<sub>1-6</sub>-Alkanoyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxygruppe darstellen sowie der -O-CHR<sub>2</sub>-, -NR<sub>3</sub>-CHR<sub>2</sub>- und -OCH<sub>2</sub>-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der Maßgabe mit dem Rest A verknüpft ist, daß die Verknüpfung nicht über ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes B mit einem Stickstoffatom des Restes A erfolgt,

und D eine Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, eine Phenylalkoxygruppe, in der der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der im Cycloalkylteil eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenylalkoxygruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome

enthalten kann, eine Alkenyloxy-, Phenylalkenyloxy-, Alkinyl-oxy- oder Phenylalkinyloxygruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkoxygruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Bicycloalkoxygruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranyloxygruppe oder eine  $R_6$ -CO-O- ( $R_4CR_5$ )-O-Gruppe, in der

$R_4$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

$R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe und

$R_6$  eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-,  $C_{1-5}$ -Alkoxy-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder  $C_{5-7}$ -Cycloalkoxygruppe darstellen,

und D eine Amino-,  $C_{1-6}$ -Alkylamino-, Di- ( $C_{1-6}$ -alkyl)amino-, Benzylamino- oder N- ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-benzylaminogruppe oder eine  $\alpha$ -Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren Ester bedeuten,

wobei unter dem bei der Definition des vorstehenden Restes  $R_b$  erwähnten Ausdruck "eine Arylgruppe" jeweils eine Phenyl- oder Naphthylgruppe zu verstehen, welche jeweils durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- ( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-,  $C_{1-3}$ -Alkanoylamino-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl- oder D-CO-CH<sub>2</sub>-O-Gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer der Substituenten auch eine Nitrogruppe darstellen kann,

- 86 -

unter den Estern einer natürlichen  $\alpha$ -Aminosäure deren C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, tert. Butyl-, Allyl-, Phenyl- oder Benzylester und

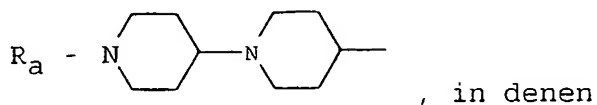
unter einem in vivo abspaltbaren Rest eine Alkanoylgruppe mit insgesamt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, C<sub>1-9</sub>-Alkoxycarbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl-, Hexanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe zu verstehen ist,

deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

2. 1-(4-Piperidiny)-piperidinylen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Benzyl-, Benzyloxycarbonyl- oder C<sub>1-9</sub>-Alkoxycarbonylgruppe,

R<sub>b</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-methyl-, Phenyl-, Benzyl- oder Pyridyl-methylgruppe, eine D-CO-CH<sub>2</sub>-Gruppe oder eine Gruppe der Formel



R<sub>a</sub> wie vorstehend und D wie nachstehend definiert sind,

A eine -CO-cyclohexylen-, -CH<sub>2</sub>-cyclohexylen-, -CO-phenylen-, -CH<sub>2</sub>-phenylen-, -CONR<sub>1</sub>-cyclohexylen-, -CONR<sub>1</sub>-phenylen-,

-CO-(1-piperidinylen)- oder -CH<sub>2</sub>-(1-piperidinylen)-Gruppe, in denen

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt sowie jeweils der -CH<sub>2</sub>- und -CO-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der NR<sub>D</sub>-Gruppe verknüpft ist,

B eine -CO-, -CH<sub>2</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-, -O-CH<sub>2</sub>-CO-, -NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CO- oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe, wobei

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkanoyl-, Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkanoyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-carbonylgruppe darstellen sowie der -O-CH<sub>2</sub>- und -NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der Maßgabe mit dem Rest A verknüpft ist, daß die Verknüpfung nicht über ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes B mit einem Stickstoffatom des Restes A erfolgt,

und D eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppe, die in 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkoxygruppe, welche durch eine weitere Methylgruppe substituiert sein kann, eine Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxygruppe oder eine R<sub>6</sub>-CO-O-(R<sub>4</sub>CR<sub>5</sub>)-O-Gruppe, in der

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe und

R<sub>6</sub> eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkoxygruppe darstellen,

oder D eine C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-, Benzylamino- oder N-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-benzylaminogruppe oder eine α-Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren C<sub>1-6</sub>-Alkyl- und Benzylester bedeuten,

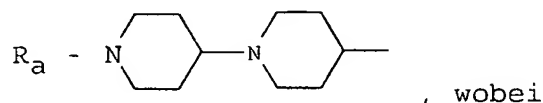
wobei die bei der Definition des vorstehend erwähnten Restes  $R_b$  erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methoxy- oder D-CO-CH<sub>2</sub>-O-Gruppe substituiert sein können,

deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

3. 1-(4-Piperidiny1)-piperidiny1ene der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R_a$  ein Wasserstoffatom oder eine Benzyl-, Benzyloxycarbonyl- oder C<sub>1-9</sub>-Alkoxycarbonylgruppe,

$R_b$  ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexylmethyl-, Phenyl- oder Pyridylmethylgruppe, eine gegebenenfalls im Phenylkern durch ein Fluor- oder Chloratom oder durch eine Methoxy- oder D-CO-CH<sub>2</sub>-O-Gruppe substituierte Benzylgruppe, eine D-CO-CH<sub>2</sub>-Gruppe oder eine Gruppe der Formel



$R_a$  wie vorstehend und D wie nachstehend definiert sind,

A eine -CO-phenylen-, -CH<sub>2</sub>-phenylen-, -CONH-cyclohexylen-, -CO-(1-piperidinylen)- oder -CONH-(1-piperidinylen)-Gruppe, wobei jeweils der -CH<sub>2</sub>- und -CO-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der NR<sub>b</sub>-Gruppe verknüpft ist,

B eine -CO-, -CH<sub>2</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-, -O-CH<sub>2</sub>-CO-, -NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CO- oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe, wobei

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkanoylgruppe darstellt sowie der -O-CH<sub>2</sub>- und -NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der Maßgabe mit dem Rest A verknüpft

- 89 -

ist, daß die Verknüpfung nicht über ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes B mit einem Stickstoffatom des Restes A erfolgt,

und D eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppe, die in 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, eine Menthyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkoxygruppe oder eine R<sub>6</sub>-CO-O-(R<sub>4</sub>CR<sub>5</sub>)-O-Gruppe, in der

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom und

R<sub>6</sub> eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe darstellen,

oder D eine C<sub>1-6</sub>-Alkylamino- oder Benzylaminogruppe oder eine  $\alpha$ -Aminogruppe einer natürlichen  $\alpha$ -Aminosäure und deren C<sub>1-6</sub>-Alkyl- und Benzylester bedeuten,

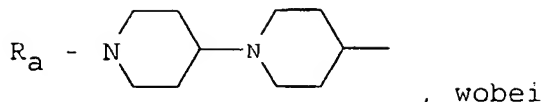
deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

4. 1-(4-Piperidiny)-piperidinylen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Benzyl-, Benzyloxycarbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe,

R<sub>b</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexylmethyl-, Phenyl- oder Pyridylmethylgruppe, eine gegebenenfalls im Phenylkern in 4-Stellung durch ein Fluor- oder Chloratom oder durch eine Methoxy- oder D-CO-CH<sub>2</sub>-O-Gruppe substituierte Benzylgruppe, eine D-CO-CH<sub>2</sub>-Gruppe oder eine Gruppe der Formel

- 90 -



$R_a$  wie vorstehend und D wie nachstehend definiert sind,

A eine -CO-phenylen-, -CH<sub>2</sub>-phenylen-, -CONH-cyclohexylen-,  
-CO-(1-piperidinylen)- oder -CONH-(1-piperidinylen)-Gruppe,  
wobei jeweils der -CH<sub>2</sub>- und -CO-Teil der vorstehend erwähn-  
ten Gruppen mit der NR<sub>b</sub>-Gruppe verknüpft ist,

B eine -CO-, -CH<sub>2</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-, -O-CH<sub>2</sub>-CO-, -NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-  
oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe, wobei

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkanoylgruppe dar-  
stellt sowie der -O-CH<sub>2</sub>- und -NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-Teil der vorstehend  
erwähnten Gruppen mit der Maßgabe mit dem Rest A verknüpft  
ist, daß die Verknüpfung nicht über ein Sauerstoff- oder  
Stickstoffatom des Restes B mit einem Stickstoffatom des  
Restes A erfolgt,

und D eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, die in 2-, 3-  
oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein  
kann, eine Menthyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy- oder C<sub>5-6</sub>-Cyclo-  
alkoxygruppe oder eine R<sub>6</sub>-CO-O-(R<sub>4</sub>CR<sub>5</sub>)-O-Gruppe, in der

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>5-7</sub>-Cyclo-  
alkylgruppe,

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom und

R<sub>6</sub> eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe darstellen,

oder D eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminogruppe oder eine durch eine Carb-  
oxymethyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylmethylgruppe substituierte  
Aminogruppe bedeuten,

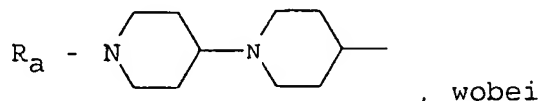
deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren  
Salze.



5. 1-(4-Piperidinyl)-piperidinylene der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R_a$  ein Wasserstoffatom, eine Benzyloxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe,

$R_b$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexylmethyl-, Phenyl- oder Pyridylmethylgruppe, eine gegebenenfalls im Phenylkern in 4-Stellung durch ein Fluor- oder Chloratom oder durch eine Methoxy- oder D-CO-CH<sub>2</sub>-O-Gruppe substituierte Benzylgruppe, eine D-CO-CH<sub>2</sub>-Gruppe oder eine Gruppe der Formel



$R_a$  wie vorstehend und D wie nachstehend definiert sind,

A eine -CO-phenylen-, -CH<sub>2</sub>-phenylen-, -CONH-cyclohexylen-, -CO-(1-piperidinylen)- oder -CONH-(1-piperidinylen)-Gruppe, wobei jeweils der -CH<sub>2</sub>- und -CO-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der  $NR_b$ -Gruppe verknüpft ist,

B eine -CO-, -CH<sub>2</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-, -O-CH<sub>2</sub>-CO-, -NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CO- oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe, wobei

$R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkanoylgruppe darstellt sowie der -O-CH<sub>2</sub>- und -NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen mit der Maßgabe mit dem Rest A verknüpft ist, daß die Verknüpfung nicht über ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes B mit einem Stickstoffatom des Restes A erfolgt,

und D eine Hydroxygruppe, eine  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein

- 92 -

kann, eine Menthyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkoxygruppe oder eine R<sub>6</sub>-CO-O-(R<sub>4</sub>CR<sub>5</sub>)-O-Gruppe, in der

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom und

R<sub>6</sub> eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe darstellen,

bedeuten,

deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

(b) 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

(c) 4-[N-Isobutyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

(d) 4-[N-(4-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

(e) 4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

(f) 4-[N-(4-Fluorbenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

(g) 4-[N-Cyclohexyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

- 93 -

(h) 4-[N-(4-Methoxybenzyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäure,

(i) 4-[N-Benzyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminomethylen]-phenoxyessigsäure und

(j) 4-[N-(3-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

deren C<sub>1-5</sub>-Alkyl- und C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylester sowie deren Stereoisomere und deren Salze.

7. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

4-[N-(4-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

4-[N-Phenyl-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure und

4-[N-(3-Pyridylmethyl)-N-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-aminocarbonyl]-phenoxyessigsäure,

deren C<sub>1-5</sub>-Alkyl- und C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylester sowie deren Salze.

8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

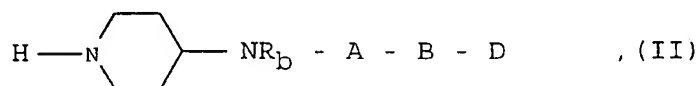
10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur

Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, geeignet ist.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

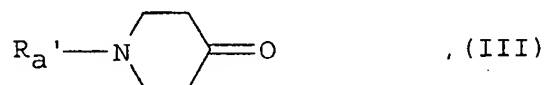
12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

a. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_A$  mit Ausnahme des Wasserstoffatoms und einer Gruppe, die ein reaktives Wasserstoffatom einer Aminogruppe enthält, die für  $R_A$  in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$A$ ,  $B$ ,  $D$  und  $R_D$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind, mit einem Piperidinon der allgemeinen Formel



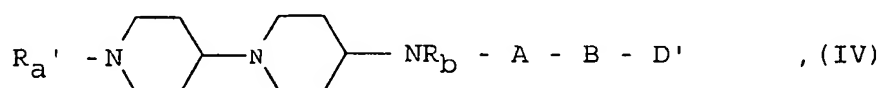
in der

$R_A'$  mit Ausnahme des Wasserstoffatoms und einer Gruppe, die ein reaktives Wasserstoffatom einer Aminogruppe enthält, die für  $R_A$  in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist, reduktiv alkyliert wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_a$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert ist und D eine Hydroxygruppe darstellt,

D mit Ausnahme der  $R_6$ -CO-O- $(R_4CR_5)$ -O-Gruppe die für D in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist und  $R_a$  ein Wasserstoffatom darstellt oder

$R_a$  ein Wasserstoffatom und D eine Hydroxygruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B und  $R_b$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind,

D' die für D in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist oder eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe, welche mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden kann, und

$R_a'$  die für  $R_a$  in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist oder einen mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest für eine Iminogruppe bedeuten, wobei jedoch mindestens  $R_a'$  einen abspaltbaren Schutzrest oder D' zusammen mit der benachbarten Carbonylgruppe des Restes B eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe darstellen muß,

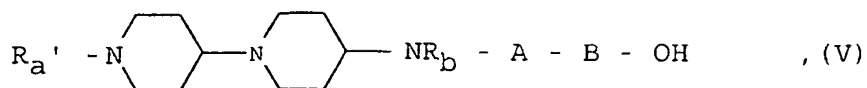
in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_a$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert ist und D eine Hydroxygruppe darstellt,

D mit Ausnahme der  $R_6$ -CO-O- $(R_4CR_5)$ -O-Gruppe die für D in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist und  $R_a$  ein Wasserstoffatom darstellt oder

$R_a$  ein Wasserstoffatom und D eine Hydroxygruppe darstellen, übergeführt wird oder

- 96 -

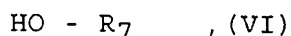
c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der D mit Ausnahme der Hydroxygruppe die für D in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B und  $R_b$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind und

$R_{a'}$  einen Schutzrest für eine Iminogruppe oder die für  $R_a$  in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



oder mit dessen Formamidacetal,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

$R_7$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, eine Phenylalkylgruppe, in der der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen,

in der im Cycloalkylteil eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenylgruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Alkenyl-, Phenylalkenyl-, Alkinyl- oder Phenylalkinylgruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkylgruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Bicycloalkylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranylgruppe,

R<sub>8</sub> eine Amino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-, Benzylamino- oder N-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-benzylaminogruppe oder eine  $\alpha$ -Aminogruppe einer natürlichen  $\alpha$ -Aminosäure und deren Ester.

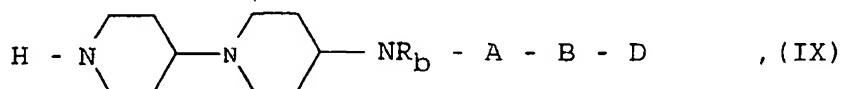
R<sub>9</sub> die für R<sub>7</sub> vorstehend erwähnten Bedeutungen und zusätzlich eine R<sub>6</sub>-CO-O-(R<sub>4</sub>CR<sub>5</sub>)-O-Gruppe, in der

R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind,

und Z<sub>1</sub> eine Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

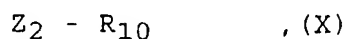
- 98 -

d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_D$  mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert ist, daß, wenn A eine  $-CH_2$ -cyclohexylen-,  $-CH_2$ -phenylen- oder  $-CH_2$ -(1-piperidinylen)-Gruppe darstellt,  $R_D$  kein Wasserstoffatom und keine ein reaktives Wasserstoffatom enthaltende Gruppe darstellt, und  $R_a$  einen in-vivo abspaltbaren Rest bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

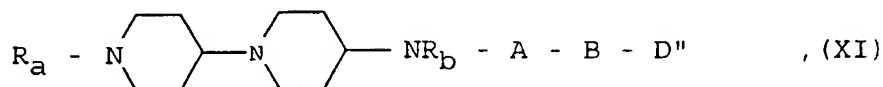
A, B und D sowie  $R_D$  mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind, daß, wenn A eine  $-CH_2$ -cyclohexylen-,  $-CH_2$ -phenylen- oder  $-CH_2$ -(1-piperidinylen)-Gruppe darstellt,  $R_D$  kein Wasserstoffatom und keine ein reaktives Wasserstoffatom enthaltende Gruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$Z_2$  eine nukleofuge Austrittsgruppe und  $R_{10}$  einen in-vivo abspaltbaren Rest darstellen, umgesetzt wird oder

e. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine  $-OCH_2CH_2$ -Gruppe und D eine Hydroxygruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B,  $R_a$  und  $R_D$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind und

D'' zusammen mit der Carbonylgruppe des Restes B eine Carbonsäureestergruppe darstellt, umgesetzt wird



und erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/05683

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D211/58 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 44 07 961 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 14 September 1995 see page 6, line 47 - line 51; claims 1-8; examples 1,4 ---	1-12
A	US 4 304 911 A (B. L. ZENITZ) 8 December 1981 see column 6, line 67 - column 7, line 9; claims 1-13 ---	1-12
A	EP 0 542 363 A (GLAXO GROUP LIMITED) 19 May 1993 see page 6, line 10 - line 27; claims 1-17; examples 6,7,12,21,22 ---	1-12
A	EP 0 052 311 A (STERLING DRUG) 26 May 1982 see page 10, line 25 - page 11, line 2; claims 1-10 --- -/-	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 1998

Date of mailing of the international search report

06.02.98

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 97/05683

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 96 13262 A (MERCK &amp; CO., INC.) 9 May 1996  see page 37, line 15 - page 38, line 2;  claims 1-9</p> <p>-----</p>	1-12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05683

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4407961 A	14-09-95	WO 9524405 A	14-09-95
US 4304911 A	08-12-81	AU 7737581 A	27-05-82
		DK 510981 A	20-05-82
		EP 0052311 A	26-05-82
		JP 57114570 A	16-07-82
		US 4339576 A	13-07-82
EP 542363 A	19-05-93	AP 330 A	30-03-94
		AU 2915892 A	15-06-93
		CN 1073169 A	16-06-93
		WO 9310091 A	27-05-93
		EP 0612313 A	31-08-94
		JP 7501063 T	02-02-95
		MX 9206541 A	01-04-93
		ZA 9208768 A	09-08-93
EP 52311 A	26-05-82	US 4304911 A	08-12-81
		AU 7737581 A	27-05-82
		DK 510981 A	20-05-82
		JP 57114570 A	16-07-82
		US 4339576 A	13-07-82
WO 9613262 A	09-05-96	US 5574044 A	12-11-96
		US 5691323 A	25-11-97
		AU 3967495 A	23-05-96
		CA 2200468 A	09-05-96
		EP 0786997 A	06-08-97

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05683

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D211/58 A61K31/445

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherhierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherhierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 44 07 961 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 14.September 1995 siehe Seite 6, Zeile 47 - Zeile 51; Ansprüche 1-8; Beispiele 1,4 ---	1-12
A	US 4 304 911 A (B. L. ZENITZ) 8.Dezember 1981 siehe Spalte 6, Zeile 67 - Spalte 7, Zeile 9; Ansprüche 1-13 ---	1-12
A	EP 0 542 363 A (GLAXO GROUP LIMITED) 19.Mai 1993 siehe Seite 6, Zeile 10 - Zeile 27; Ansprüche 1-17; Beispiele 6,7,12,21,22 ---	1-12
A	EP 0 052 311 A (STERLING DRUG) 26.Mai 1982 siehe Seite 10, Zeile 25 - Seite 11, Zeile 2; Ansprüche 1-10 ---	1-12
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Januar 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06.02.98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herz, C

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 13262 A (MERCK & CO., INC.) 9.Mai 1996 siehe Seite 37, Zeile 15 - Seite 38, Zeile 2; Ansprüche 1-9 -----	1-12

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05683

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4407961 A	14-09-95	WO 9524405 A	14-09-95
US 4304911 A	08-12-81	AU 7737581 A	27-05-82
		DK 510981 A	20-05-82
		EP 0052311 A	26-05-82
		JP 57114570 A	16-07-82
		US 4339576 A	13-07-82
EP 542363 A	19-05-93	AP 330 A	30-03-94
		AU 2915892 A	15-06-93
		CN 1073169 A	16-06-93
		WO 9310091 A	27-05-93
		EP 0612313 A	31-08-94
		JP 7501063 T	02-02-95
		MX 9206541 A	01-04-93
		ZA 9208768 A	09-08-93
EP 52311 A	26-05-82	US 4304911 A	08-12-81
		AU 7737581 A	27-05-82
		DK 510981 A	20-05-82
		JP 57114570 A	16-07-82
		US 4339576 A	13-07-82
WO 9613262 A	09-05-96	US 5574044 A	12-11-96
		US 5691323 A	25-11-97
		AU 3967495 A	23-05-96
		CA 2200468 A	09-05-96
		EP 0786997 A	06-08-97